

Cutane Leishmaniose in Deutschland

Jochen Schulz

Frankfurt/M 1964

Aus der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt/Main
Direktor : Prof. Dr. med. F. Herrmann

und dem

Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt am Main
Direktor : Prof. Dr. med. W. Rotter

CUTANE LEISHMANIOSE IN DEUTSCHLAND

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

der hohen medizinischen Fakultät der

Johann Wolfgang Goethe-Universität

Frankfurt/M.

vorgelegt von

Jochen Schulz
aus Königsberg

Frankfurt/M. 1963

0502/64

Dekan : Prof. Dr. J. Frey
Referent : Prof. Dr. G.K. Steigleder
Korreferent : Prof. Dr. W. Rotter
Mündliche Prüfung : 9. Januar 1964



Innerhalb einer Woche wurden in Frankfurt drei Patienten mit einer cutanen Form der Leishmaniose beobachtet, einer in einer Praxis in Frankfurt, zwei andere in der Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik. In einem Fall wurde das Gewebe dem Pathologischen Institut der Universität übersandt und dort die Diagnose gestellt, in den beiden anderen Fällen wurde eine Leishmaniose bereits klinisch vermutet und histologisch durch Untersuchung in der Universitäts-Hautklinik gesichert.

Mit dem Vorkommen von Krankheiten, die in anderen Gegenden endemisch sind, muß in unserem Lebensraum gerechnet werden, da einerseits Menschen aus anderen Teilen der Welt in großer Zahl unser Land besuchen, zum anderen Bewohner unseres Landes in großer Zahl in fremde Länder reisen.

Unser erster Patient bestätigt die letztere Möglichkeit: Ein Einwohner einer Nachbarstadt von Frankfurt reist nach Spanien und infiziert sich dort mit einer Leishmaniose. Die beiden anderen Patienten sind Beispiele für die zweite Möglichkeit: Einwohner verschiedener Endemiegebiete begeben sich in Frankfurt wegen einer cutanen Leishmaniose in ärztliche Behandlung.

Obwohl die hiesige Untersuchung der Patienten nichts Neues zu dem Krankheitsbild der cutanen Leishmaniose beitragen kann, erscheint die Veröffentlichung jedoch notwendig, um auf das Krankheitsbild in Deutschland aufmerksam zu machen. Auch hier gilt wohl der Satz Senecas, daß man nur sieht, was man weiß.

Die wesentlichen Merkmale der Erkrankung

Erreger und Infektionsmodus

Die cutane Leishmaniose (c. L., Orientbeule, Jahresbeule, Aleppobeule, Biskrageschwür, Delhibeule) ist eine chronische Infektionskrankheit der Haut, hervorgerufen durch *Leishmania tropica* (Wright 1903, Herxheimer). Der Erreger gehört zu der Flagellatenfamilie der Trypanosomide und unterscheidet sich morphologisch und kulturell kaum von *Leishmania Donovanii* (Erreger des Kala-Azar) und *Leishmania brasiliensis* (Erreger der südameri-

kanischen muco-cutanen Leishmaniose). Eine serologische Differenzierung der verschiedenen Arten ist möglich. Noguchi gewann von Kaninchen durch intravenöse Injektion von Kulturaufschwemmungen verschiedene Antiseren, die im Agglutinationstest und in der Komplementbindungsreaktion Spezifität zeigten.

Leishmania tropica kommt in zwei verschiedenen Formen vor : Eine geißellose Form findet sich im befallenen Gewebe des Menschen und der Säugetiere. Daneben gelang Hawking die Züchtung in der Gewebekultur. Diese Form des Erregers, das sog. Leishman-Donovan-Körperchen, stellt ein ovales bis elliptisches, 1-2 μ breites und 2-4 μ langes Gebilde dar, in dessen Protoplasmaleib sich ein größerer Nukleus und ein kleinerer, stäbchenförmiger Blepharoblast befinden. Daneben liegt eine kleine, eosinophile Vakuole, deren Bedeutung noch unklar ist. Zur Färbung wird Giemsa-Farbstoff nach Fixation in absolutem Alkohol empfohlen (Mayer und Nauck).

Die geißeltragende oder Flagellatenform tritt in der Kultur und im Verdauungstrakt von Phlebotomen (Sandfliegen) auf. Sie entwickelt sich im Magen dieser Frischblutsauger aus der geißellosen Form. Hier findet auch eine Vermehrung statt, die so stark sein kann, daß die vorderen Darmabschnitte, Oesophagus, Rachen- und Bukkalraum mit Protozoen vollgestopft sind.

Es gibt verschiedene Stämme von *Leishmania tropica*. Sie können ihrerseits zur Zeit noch nicht durch kulturelle oder serologische Methoden differenziert werden. Eine Unterteilung gelingt nach Adler durch das verschiedene Verhalten der Protozoen in verschiedenen Arten von *Phlebotomus*.

Die Infektion des Menschen erfolgt in den Endemiegebieten offenbar meist durch den Stich der *Leishmania*-infizierten Phlebotomen. Eine experimentelle Infektion von Versuchspersonen ist auf diesem Wege mehrfach gelungen. Adler und Ber erzeugten 1941 an fünf Freiwilligen 28 Herde von cutaner Leishmaniose durch den Biß von Phlebotomen, die durch Fütterung in Kontakt mit einer *Leishmaniensuspension* in defibriniertem Blut infiziert waren. In den durch die Sandfliegen erzeugten Stichwunden konnten Flagellaten nachgewiesen werden. Ebenso gelang die experimentelle Infektion von *Phlebotomus Papatasi* durch Fütterung an natürlichen und experimentell erzeugten Herden von cutaner Leishmaniose.

Neben der Übertragung der *Leishmania* durch Phlebotomen werden noch andere Arten einer Verbreitung der Orientbeule für möglich gehalten. So wird nach A. G. und E. Kochs in Bagdad ein nicht geringer Teil der Erkrankungen als Schmierinfektion auf bestehende kleine Hautdefekte oder primäre

Dermatosen von Mensch zu Mensch übertragen. Auch Stubenfliegen spielen dabei durch "mechanische Gelegenheitsübertragung" eine Rolle.

Patton (1919) glaubt, eine Überimpfung von Leishmanien mit dem Brei zerschlagener infizierter Sandfliegen auf kleine Substanzdefekte der Haut erzielt zu haben.

Sergent und Mitarbeiter (1921) mazerierten sieben in Biskra gefangene Phlebotomen, fanden jedoch keine Flagellaten. Die Verimpfung des Mazerationsproduktes auf eine Versuchsperson rief jedoch eine c. L. an der Impfstelle hervor.

Auch andere Frischblut saugende Insekten, wie die Rinderbremse *Stomoxys calcitrans*, werden als mögliche Überträger angesehen (Mayer und Nauck, Berberian).

Außerdem soll nach W. C. Symmers in einem Fall die Übertragung durch Geschlechtsverkehr erfolgt sein. Bei der Patientin bestand eine kleine, juckende Papel hinter dem Orificium vaginae, die langsam größer wurde und in ein oberflächliches Ulcus überging. Treponemen konnten nicht nachgewiesen werden. Der Mann der Patientin war an einem Post-Kala-Azar-Hautleishmanid erkrankt. Im Urin, Prostatasekret oder Samen ließen sich Leishmanien nicht nachweisen, während eine Lymphknotenexcision an der Axilla und die kulturelle Untersuchung den Erregernachweis ermöglichten. Das Ulcus bei der Patientin heilte auf Stilbamin glatt ab.

Neben Phlebotomen und Menschen können auch Säugetiere mit Leishmanien infiziert sein. Die als Larven in engen Mauerritzen überwinterten Insekten infizieren sich alljährlich neu an den erkrankten Säugern, in denen die kälteempfindlichen Protozoen die kühlere Jahreszeit überstehen können. Eine besondere Rolle für die Epidemiologie spielen mit *Leishmania* infizierte Hunde. Bei diesen treten - wie im Prinzip bei allen Säugetieren - zwei Varianten der Erkrankung auf: Die lokalisierte und die generalisierte Form.

Die lokalisierte, auf die unbehaarten Körperstellen der Tiere beschränkte cutane Leishmaniose, die mit oberflächlichen Ulcerationen einhergeht, ist nach Kochs für die Weiterverbreitung von untergeordneter Bedeutung. Denn diese Herde bestehen meist in den Wintermonaten und heilen dann spontan ab. Die Phlebotomen schwärmen aber nur im Hochsommer.

Bedeutungsvoll für die Übertragung der Orientbeule erscheint jedoch die generalisierte Form der Hundeleishmaniose, bei der neben dem Befall der inneren Organe auch Hauterscheinungen in Form großflächiger Alopecien,

Kratzläsionen, erosiver, krustenbedeckter Defekte und diffuser weicher Erhabenheiten bestehen (Kochs). In der Haut dieser Tiere konnten sogar an scheinbar gesunden Stellen massenhaft Leishmanien nachgewiesen werden.

Sinton gelang die Überimpfung von c. L. von einer natürlichen Infektion des Hundes auf die skarifizierte Haut einer Versuchsperson ohne die Zwischenschaltung von Insekten.

Auch andere Säugetiere (Katze, Fuchs, Wolf, Schakal, Schaf und Ziege sowie verschiedene Nager) können an cutaner Leishmaniose erkranken; jedoch sind diese Möglichkeiten für die Epidemiologie der menschlichen Erkrankung unbedeutend.

Endemiegebiete

Die c. L. tritt in den Gebieten endemisch auf, in denen Phlebotomen vorkommen. Sinton stellte zum Beispiel fest, daß sich in Indien das Auftreten der c. L. mit dem Vorkommen von *Phlebotomus Sergenti* deckt.

Die Sandfliegen benötigen ein subtropisches bzw. gemäßigt-warmes Klima, mit langem, heißem Sommer und kurzem Winter (Mayer und Nauck). Dem entsprechend findet sich die Erkrankung zwischen dem 20. und 45. Grad nördlicher Breite (Marchionini). Nach Chatton und Mühlens bevorzugt sie sandige und felsige Gegenden, kommt aber auch in Küstengebieten und an Flußläufen vor (Coussa).

Endemiegebiete in Europa :

Der Süden und Osten Spaniens, Sardinien, Sizilien, Griechenland und Kreta sowie die südlichen Provinzen Italiens (Kalabrien, Apulien, Lukanien, Campanien), während die Zahl der Erkrankungen nordwärts abnimmt. Jedoch finden sich einzelne Endemiebezirke besonders in den Abbruzzen und sporadisch auftretende Fälle über Rom hinaus bis nach Toscana. Sogar in Südtirol und in Südfrankreich wurden einzelne autochtone, d. h. an Ort und Stelle erworbene Erkrankungen bekannt.

Weiterhin weisen die Türkei, der Irak, Persien, Afghanistan, die südlichen Teile der Sowjetunion und der Nordwesten Indiens sowie die gesamte afrikanische Mittelmeerküste und der Sudan, Äthiopien, der Kongo, Nigeria, Senegal und Kamerun zahlreiche Endemiegebiete auf, die teilweise sehr weit

ausgedehnt sind, zwischen denen allerdings andere Zonen liegen, in denen die cutane Leishmaniose nur selten vorkommt.

Auch in Süd- und Mittelamerika (Panama und Costarica) tritt die Orientbeule endemisch auf. Zurita weist auf die Zunahme der Erkrankung in bestimmten Gebieten Argentiniens hin und schlägt eine genaue Untersuchung der Einwanderer vor, um weiteres Einschleppen zu verhindern.

Inkubationszeit

Die Inkubationszeit der cutanen Leishmaniose ist nicht einheitlich. Im Durchschnitt beträgt sie bei natürlicher Infektion etwa fünf Wochen (Katzenellenbogen). Es sind jedoch Inkubationsperioden von 3 1/2, 5 - 6 und 11 Jahren beschrieben worden (Fidler, Romano sowie Clay und Ross).

Bei Impfungen schwankt die Inkubationszeit ebenfalls in Abhängigkeit von der Art und Tiefe der Impfung und der persönlichen Empfänglichkeit (Berberian 1944). Katzenellenbogen fand unter 556 Geimpften Inkubationszeiten zwischen einigen Tagen und 18 Monaten, wobei die durchschnittliche Dauer 4 - 6 Wochen betrug. Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Versuche von Senekji und Beattie sowie von Sokolowa. Berberian beobachtete Inkubationszeiten von 18, 30 und 56 Monaten nach künstlicher Infektion.

Lokalisation und Verteilung

Die Orientbeulen sitzen in der Regel an den Körperstellen, die von der Kleidung nicht bedeckt werden (Mayer und Nauck). Je nach der landesüblichen Tracht sind diese Stellen in den einzelnen Endemiegebieten verschieden. Gesicht (65 - 70%) und Hände und Unterarme (20 %) sind Prädispektionsgebiete (Kochs). Handteller und Fußsohlen bleiben meist frei. Selten treten Affektionen am Stamm, behaarten Kopf oder an den Genitalien auf.

In der Mehrzahl der Patienten findet sich nur ein einzelner Herd. Treten jedoch bei einem Kranken zu gleichen Zeit mehrere Herde auf, so sind diese nach Kochs in etwa 65% gleichgestaltet, weisen aber in 35 % der Befallenen grundsätzliche morphologische Unterschiede auf. So entstehen al-

le möglichen Kombinationen von Erscheinungsformen cutaner Leishmaniose.

Treten multiple Läsionen auf, so sind sie häufig über die gesamte Körperoberfläche verteilt. Erkrankungen mit über 100 Einzelherden wurden beschrieben.

"Autoinokulation durch Schmierinfektion, primärmultiple Einimpfung, örtliche hämatogene oder lymphogene Verschleppung oder hämatogen-toxisches Leishmanid können für das Auftreten mehrerer Herde verantwortlich gemacht werden" (Kochs). Dabei entspricht die Häufigkeit der Genese in etwa der genannten Reihenfolge.

Eine Zunahme der Erkrankung in den Monaten August bis November, ein sog. Herbstgipfel, ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden (Marchionini, Mayer und Nauck, Kochs). Neuerkrankungen an c.L. bleiben in den Endemiegebieten jedoch zu keiner Jahreszeit aus. Dieser Umstand wird auf die Unregelmäßigkeit der Inkubationszeit und die verschiedenen Möglichkeiten des Infektionsmodus zurückgeführt.

In den Gegenden mit hoher Morbidität gilt die Orientbeule als eine "Kinderkrankheit". Es muß aber mit ihrem Auftreten ohne Bevorzugung einer ethnischen Gruppe oder eines Geschlechtes in jedem Lebensalter gerechnet werden (Cottini). So erkranken selbstverständlich auch Europäer, die sich in den Endemiegebieten aufhalten. Einen solchen Fall beschrieben in Deutschland wohl zum ersten Mal Herxheimer und Bornemann 1904 und gaben ausführliche Beschreibungen des Erregers und des Gewebsbildes.

Klinik

Die früheste bekannte Reaktion der menschlichen Haut auf die Infektion mit Leishmanien ist ein hanfkorngroßer, rötlicher Fleck. Er kommt außer bei artefizieller Infektion von Versuchspersonen kaum zur Beobachtung (Marchionini).

Aus dem Fleck entwickelt sich im Laufe einiger Wochen eine linsengroße, erhabene, nicht ganz scharf begrenzte, derbe Papel von livid-bräunlicher Farbe. Diese Erhebung manifestiert sich klinisch als "frisches Stadium". Nur sehr junge Herde blassen auf Glasspateldruck ab. Die Hautoberfläche ist meist schon frühzeitig rissig; oft liegen kleine, festhaftende, weißliche Schuppen auf. Dieses Initialstadium dauert gelegentlich einige Wochen.

Die Erscheinungen bilden sich manchmal spontan zurück. In Endemiegebieten mit starkem Befall der Gesamtbevölkerung wird so der Eindruck einer natürlichen Immunität hervorgerufen (Katzenellenbogen).

Meistens wächst die Papel jedoch im Laufe einiger Monate zu einem haselnußgroßen Knoten mit derbem Rand heran. Die charakteristische braun-violette Färbung geht am äußeren Rand allmählich in die gesunde Haut über. Im Zentrum erweichen die Herde meist schon frühzeitig und es bilden sich krustenbedeckte Einziehungen und Ulcerationen. Die besonders am Rand fest anhaftenden, lichtreflektierenden Schuppen bedecken gelegentlich den ganzen Herd. Hebt man sie ab, so zeigen sich ähnlich wie bei dem Lupus erythematodes - an ihrer Unterfläche bürstenartige Hornzäpfchen (Eggenzeichen, *signe de herse*). Diese Fortsätze sind jedoch nicht wie beim Lupus erythematodes in einem trockenen Bett verankert, sondern senken sich in die oberflächlich verflüssigten Schichten des ulcerierten Granuloms ein (Kochs).

Atypische Krankheitsbilder

Neben diesem häufig vorkommenden Krankheitsbild treten bei der cutanen Leishmaniose eine große Anzahl anderer Hauterscheinungen auf, so daß die c.L. in ihrer Vielgestaltigkeit mit der Lues verglichen wurde.

"Der pathologisch-anatomische Aufbau des Infiltrats, die Schichtdicke des cutanen Entzündungsproduktes und der Charakter und die Mächtigkeit der epidermalen Auflagerungen" können in ihrer Ausprägung und in ihrer Beziehung zueinander so stark variieren, daß eine ganze Reihe von Krankheitsbildern durch die cutane Leishmaniose nachgeahmt werden kann (Kochs). So wird die Diagnose schwierig, wenn die Erkrankung einmal in einer Gegend auftritt, in der man nicht von vorn herein mit ihr rechnen muß.

Die cutane Infiltration ist manchmal so gering, daß der Eindruck einer "Beule" vollkommen fehlt und ekzematoide Bilder vorgetäuscht werden.

Stärkere Granulationen und Entzündungserscheinungen am Rand mit zentraler Abheilung täuschen zuweilen eine Mykose vor.

Die "Beulen" zerfallen gelegentlich sehr schnell und es entsteht das klinische Bild eines Ekthyma. Die charakteristische bräunliche bis livide Eigenfarbe des Gewebes in der Umgebung des Geschwürs erleichtert die Diagnose.

Beetartige, mäßig erhabene, trockene Plaques mit einem 1/2 bis 1 cm breiten, lividrötlichen Saum und einer leicht höckrigen, von einer festhaften Schuppe oder Kruste bedeckten Oberfläche sind einer Tuberculosis cutis verrucosa sehr ähnlich (Kochs).

Wächst das Granulom sehr rasch und zerfällt es auch schnell im Zentrum, so täuscht die cutane Leishmaniose einen rasch wachsenden malignen Tumor vor. Im Gegensatz zur amerikanischen Leishmaniose ist dies bei der Orientbeule jedoch relativ selten.

Eine kleine, ulcerös zerfallene Beule an Lippen, Augenlidern oder Genitale muß von einem luetischen Primäraffekt abgegrenzt werden. Bei Befall der Lippen wird selten auch eine Cheilitis granulomatosa nachgeahmt.

Abweichungen vom normalen Krankheitsverlauf ("Chronische" Leishmaniose der Haut)

Die Dauer der Erkrankung an cutaner Leishmaniose ist von Fall zu Fall sehr verschieden. Die in manchen Gegenden des Vorderen Orients gebräuchliche Bezeichnung "Jahresbeule" ist nur für einen Teil der Fälle treffend. Eine spontane Heilung nach 8 - 10 Monaten wird in gemäßigt-warmem Klima häufig beobachtet. Unter ungünstigen Bedingungen erstreckt sich der Krankheitsverlauf über Jahre und Jahrzehnte (Katzenellenbogen). Drei Faktoren fördern nach Marchionini die Entstehung der lange persistierenden Form der c. L.:

1. Andere chronische Infektionskrankheiten (besonders Malaria, Lues, Lepra und Tuberkulose der Haut)
2. Anämien
3. Hypovitaminosen.

In solchen Fällen mit besonders langer Krankheitsdauer bilden sich auf dem Boden noch bestehender oder narbig abgeheilter Orientbeulen neue Krankheitsherde. Besonders häufig findet sich diese Form der c. L. in Endemiegebieten mit hoher Morbidität. Die dabei auftretenden Krankheitsbilder sind sehr verschiedenartig und ahmen eine Reihe anderer Hauterkrankungen nach.

Häufig werden tuberöse oder serpiginöse, tertiärluetische Granulationen imitiert. Sie wachsen durch Apposition neuer, derber Knoten am Rand weiter und heilen zentral narbig aus. Da die Granulome nur oberflächlich ein-

schmelzen, sind die Narben meist glatt und gut verschieblich.

Auch ein Lupus erythematodes kann von der c. L. vorgetäuscht werden, wenn die flächenhafte Infiltration überwiegt und die Schuppenbildung hochgradig wird. Die lederartigen Schuppenplatten lassen sich nur schwer entfernen und tragen an ihrer Unterfläche ausgeprägte Hornzäpfchen. Außerdem bevorzugt die c. L. die gleichen Stellen des Gesichtes wie der Lupus erythematodes. Auch der Lichteinfluß ist offenbar für die Manifestation der "chronischen" c. L. von Bedeutung (Kochs). Im wesentlichen unterscheiden die livide-bräunliche Farbe am Rand der Herde und die verschiedene histologische Struktur die c. L. vom Lupus erythematodes. Andererseits imitiert auch das histologische Bild des Lupus erythematodes tumidus in gewisser Weise das der c. L.

Die cutane Leishmaniose ist häufig einer Tuberculosis cutis luposa ähnlich. Diese lupoide Form der Orientbeule entsteht nach Kochs meist durch Fortentwicklung aus normalen Herden der c. L., seltener unmittelbar aus der initialen Papel oder durch Reinfektion. Die stecknadelkopf- bis linsengroßen Knötchen zeigen auf Glasspateldruck eine gelbliche Farbe. Sie stehen solitär oder gruppiert, bilden aber auch flächenhafte, braunrote Infiltrate. Die Erscheinungen bleiben oft jahrelang unverändert bestehen. Gelegentlich schreiten sie langsam fort und hinterlassen zentral eine Atrophie, während am Rand noch tuberkuloide Effloreszenzen nachweisbar sind. Diese Papeln sind in ihrer Konsistenz derber als die tuberkulösen Knötchen.

Von verschiedenen Autoren wird noch eine besondere Form der cutanen Leishmaniose mit besonders langem Krankheitsverlauf, die Leishmaniosis recidivans cutis, abgegrenzt. Nach Berlin entwickelt sich diese Variante der Erkrankung nur nach scheinbarer Heilung normaler Herde und ist in ihrer Ausdehnung streng an deren Narben gebunden. Bevorzugt befallen sind Kinder und Jugendliche. Die Affektionen stellen sich kurze Zeit nach scheinbarer Heilung der Ersterkrankung ein. Sie sind gekennzeichnet durch einen ausgesprochen chronischen Verlauf und die auffallende Ähnlichkeit mit der Tuberculosis cutis luposa. Eine Ansiedlung echter Lupusknötchen auf Leishmaniosenarben ist nach H. Behcet möglich, jedoch äußerst selten (Marchionini).

Erscheinungen im Verlauf der c. L., die eine Sarkoidose Boeck, eine Lepra oder Keloide imitieren, sind selten, müssen jedoch bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Komplikationen

Komplikationen der cutanen Leishmaniose sind selten, wenn man von multiplen Affektionen und einem besonders protrahierten Verlauf absieht.

Eine begleitende Lymphangitis mit perlschnurartiger, nodulärer Induration der Lymphbahnen und leichter entzündlicher Veränderung der Umgebung wird hin und wieder beobachtet. Gelegentlich tritt auch eine Lymphadenitis hinzu. Die Schwellung der regionären Lymphknoten ist dabei gering, ein Druckschmerz fehlt meist. Contiguität cutaner und visceraler Leishmaniose erscheint nicht ausgeschlossen, doch fehlen sichere Beweise (Monacelli, Higoumenakis).

Ein Befall der Schleimhäute wurde beobachtet, ist aber bei der Orientbeule im Gegensatz zur amerikanischen Leishmaniose selten. Leishmanide treten häufiger auf, als man früher annahm (Kochs). Sie sind eine der Ursachen für die Vielzahl der klinischen Erscheinungen der Krankheit. Man findet sie besonders in der Umgebung der Primärherde als isomorphe oder als lichenoiden bzw. exanthematische Streuherde.

Histologie

Im Gegensatz zu der Vielzahl der klinischen Erscheinungen ist das histologische Bild der c.L. recht einheitlich. Man unterscheidet zwei Grundformen des feingeweblichen Aufbaus: In der "unspezifischen" granulomatösen Frühphase zeigen sich uncharakteristische Entzündungsvorgänge, die keine Rückschlüsse auf die Ursache der Veränderung zulassen.

Das Infiltrat in der ödematös aufgelockerten Cutis besteht überwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen. Segmentkernige und eosinophile Leukocyten und Mastzellen finden sich nur vereinzelt. Die kollagenen und elastischen Fasern sind im Bereich der Infiltration zerstört. In diesem Stadium sind die Parasiten zahlreich. Sie liegen als Leishman-Donovan-Körperchen zum geringen Teil frei im Gewebe, hauptsächlich aber im Protoplasma von Bindegewebszellen, wohl vornehmlich Histocyten. Diese Histocyten (Makrophagen) werden als 10 - 30 μ lange und 7 - 12 μ breite, rundliche, polygonale oder unregelmäßig geformte Zellen beschrieben, die Ausläufer besitzen. Die Parasiten liegen - oft in großer Zahl - in Vakuolen innerhalb ihres Zelleibes. Hier findet auch eine Vermehrung statt.

Parasitenhaltige Makrophagen wandern auch in die Oberhaut ein. Freie Leishmanien sind dagegen nie in der Epidermis anzutreffen. Auf die Struktur der Parasiten im histologischen Bild wurde bereits hingewiesen.

Anschließend an die Frühphase wird das histologische Bild tuberkulösem Granulationsgewebe immer ähnlicher. Diese Ähnlichkeit ist - wie von Kyrle und Reenstierna erwähnt - umso ausgeprägter, je weniger Parasiten sich nachweisen lassen. Die Beteiligung der Histiozyten an der Granulombildung nimmt zu. Man gewinnt den Eindruck, als ob die Zellen aus der Umgebung der Gefäße hervorgehen. Sie liegen zunächst vereinzelt oder in Gruppen und bilden in der Spätphase mehr oder weniger zahlreiche Epitheloidzelltuberkel. Diese sind in verschiedenem Maße von anderen entzündlichen Elementen, vornehmlich Plasmazellen, daneben auch Leukocyten und Fibroblasten durchsetzt.

In den tieferen Schichten der Cutis ist das Granulom gefäßreich. Makrophagen sind hier nur noch vereinzelt anzutreffen. Ein perivaskuläres Plasma- und Rundzelleninfiltrat ist dagegen deutlich ausgeprägt. Riesenzellen, sowohl vom Langhans'schen als auch vom Fremdkörpertyp, kommen vor.

Kommt es im weiteren Verlauf zu einer Zerstörung stark atrophischer Epidermis und damit zu einer sekundären Infektion der Geschwürsfläche mit pyogenen Keimen, so nimmt die leukocytaire Infiltration am Rand der Ulceration zu. Im Bereich dieser ulcerös oder eitrig veränderten Beulen nimmt die Zahl der Erreger erheblich ab.

Die Veränderungen der Epidermis sind Ausdruck der Vorgänge in der Cutis. Das verschieden stark ausgeprägte cutane Infiltrat bewirkt zunächst eine Akanthose, später eine Verdünnung der Oberhaut bis auf wenige Zellagen. Die Hornschicht ist dann abgehoben, die Papillen sind verstrichen. Segmentkernige Leukocyten wandern in wechselnder Anzahl in die Oberhaut ein. Schließlich kommt es zum Zerfall der Epidermis.

Die Akanthose nimmt gelegentlich solche Ausmaße an, daß der Eindruck einer pseudoepitheliomatösen Hyperplasie entsteht. Stellenweise dringt das Epithel tief in die Cutis ein. Mitosen finden sich dabei hauptsächlich im Stratum basale. Follikuläre Hyperkeratosen sind häufig, nach Zerstörung der Follikel liegen sie im Granulationsgewebe.

Diagnose

In Endemiegebieten und bei Erkrankungen mit dem "typischen" Erscheinungsbild ist die klinische und mikroskopische Diagnose relativ klar. Im Gegensatz dazu kann die Ähnlichkeit mit einer Reihe anderer Erkrankungen der Haut besonders dann zu einer Verwechslung führen, wenn die cutane Leishmaniose einmal außerhalb der Endemiegebiete beobachtet wird. Entscheidend ist, daß überhaupt die Möglichkeit einer Leishmanieninfektion erwogen wird. Die Diagnose kann dann auf verschiedenen Wegen gesichert werden :

1. Erregernachweis im Ausstrich :

Aus frischen, ulcerierten Herden und aus den typischen "Beulen" gelingt der Nachweis der Leishman-Donovan-Körperchen in den Makrophagen im Ausstrichpräparat. Das Material wird hierzu am besten im Zentrum aus der Tiefe und am Rand des Herdes mehr oberflächlich mittels einer sterilen Glaspipette entnommen, nachdem sekundäre Auflagerungen entfernt wurden (Nauck). Die Färbung der Erreger erfolgt nach Giemsa oder mit Leishman-Farbstoff (0,15%iges eosinsaures Methylenblau in Methylenalkohol) (Kochs).

2. Erregernachweis im histologischen Präparat :

Dieses Vorgehen ist dann von größerer Sicherheit, wenn es sich um ältere Herde von c.L. handelt, da bei diesen die Zahl der Erreger erheblich geringer ist als bei jungen Herden. Die Fixation erfolgt am besten in wäßriger Sublimatlösung oder in Sublimatalkohol sofort nach der Excision, 4 - 8 Stunden lang (Mayer und Nauck). Zur Färbung dient Giemsa oder Hämatoxylin.

3. Erregernachweis in der Kultur :

Zum kulturellen Nachweis der *Leishmania tropica* dient die Züchtung auf dem von Novy und McNeal angegebenen und von Nicolle (1908) vereinfachten Nährboden (Agar 14,0 , NaCl 6,0, Aq. dest. 900,0). Dieser Mischung wird bei einer Temperatur von 45 - 50° C defibriniertes Kaninchenblut im Verhältnis 3 : 1 zugesetzt (Nauck). Man läßt den Nährboden in verschlossenen Röhrchen schräg erstarren. Steriles Vorgehen ist unbedingt erforderlich, da die Leishmanien in der Gegenwart von Bakterien nicht wachsen. Nach Kochs empfiehlt sich der Zusatz von Penicillin.

Dostrovsky und Sagher verwenden den von Adler angegebenen Nährboden

(2, 5%iger Agar 1, 0, Lockes Nährboden mit 0, 1% Dextrose 8, 0, frisches Kaninchenblut 1, 0) und konnten in zahlreichen Fällen bei einer Temperatur von 24°C Leishmanien züchten, wenn ein Nachweis im Ausstrich oder im histologischen Präparat nicht möglich war.

4. Intracutanreaktion

Dieses von Montenegro 1926 angegebene Verfahren ist besonders in Spätfällen wertvoll, wenn der Erregernachweis fast unmöglich geworden ist. Nach intracutaner Injektion einer phenolisierten Kulturaufschwemmung, die ca. 100 000 Leishmanien enthält, zeigt sich innerhalb von 24 Stunden eine Rötung und Anschwellung, nach 2 - 3 Tagen eine voll entwickelte Papel. Diese Reaktion wird erst etwa 3 - 4 Monate nach der Infektion positiv. Sie ist dann meist Jahrzehnte hindurch auslösbar, (Adler : 22 Jahre nach spontaner Heilung), in 10% der Fälle jedoch unspezifisch (Dostrovsky). Eine Beziehung zwischen der Stärke der Reaktion und der Schwere des Krankheitsbildes ist nicht nachweisbar (Sagher). Jedoch findet man bei protrahiertem Krankheitsverlauf die Reaktion schon durch geringe Antigenmengen auslösbar.

Serologische Untersuchungsmethoden spielen bei der cutanen Leishmaniose bisher keine Rolle.

Immunität

Eine durchgemachte Infektion mit cutaner Leishmaniose hinterläßt in der Mehrzahl der Fälle eine dauernde Immunität. Daher erkrankten in den Endemiegebieten hauptsächlich Kinder. Jedoch wird auch Reinfektion bei Erwachsenen oder alten Menschen beobachtet, wenn die in der Kindheit erworbene Immunität schwindet. Dabei ist die Unterscheidung einer echten Reinfektion von einem chronisch-rezidivierenden Krankheitsverlauf in den Ländern mit endemischem Auftreten der Erkrankung besonders schwierig.

Die Möglichkeit einer Superinfektion besteht in der Regel nur in den ersten 3 - 4 Monaten nach Auftreten der ersten wahrnehmbaren Veränderungen (Kochs). Nach einem Jahr ist die Wahrscheinlichkeit minimal (Berberian, Senekji und Beattie, Sokolowa).

Schutzimpfungen wurden versucht, um die Krankheit und ihre Folgen, vor allem entstellende Narben im Gesicht, zu verhindern. Einwohner von Bagdad impften ihre Kinder am Oberschenkel !

Nach Berberian ruft eine Impfung mit einer phenolisierten Leishmaniensuspension keine Immunität hervor, die eine natürliche oder experimentelle Infektion mit lebenden Leishmanien verhindern könnte. Er schlägt vor, die Impfung mit 0,05 ccm einer Kulturaufschwemmung auszuführen, die etwa 50 000 - 100 000 lebende Erreger enthält.

Katzenellenbogen empfiehlt 0,1 ccm einer Kultursuspension, die etwa 1 500 000 lebende Leishmanien enthält. Der günstigste Zeitpunkt liegt etwa bei 4 - 5 Monaten vor dem Ausschwärmen der Phlebotomen (Katzenellenbogen). Eine prophylaktische Schutzimpfung am Oberschenkel lehnt Kochs heute als unnötig und unberechenbar ab.

Prognose

Selbst bei sehr ausgedehnten und multiplen Läsionen ist die Prognose der cutanen Leishmaniose gut. In vielen Fällen kommt es 1 - 3 Jahre nach der Infektion zu einer spontanen Heilung mit Narbenbildung. Bei der Lieblingslokalisation der c. L. im Gesicht, insbesondere bei großflächigen Herden, sind die Narben häufig sehr belastend. Bei Affektionen in der Nähe von Auge, Nase und Mund kommt selbst bei geringer Tiefe noch die funktionelle Beeinträchtigung hinzu. Daher ist eine frühzeitige, intensive Behandlung der Erkrankung in jedem Fall angezeigt.

Therapie

Die Behandlung der cutanen Leishmaniose mit chirurgischen Methoden ist heute weitgehend aufgegeben.

Der erste Bericht über eine Behandlung der Erkrankung mit Röntgenstrahlen dürfte wohl der von Herxheimer und Bornemann aus dem Jahre 1904 sein. Heute werden nur noch gelegentlich Röntgennahbestrahlungen (Einzeldosis 300 bis 500 r pro Tag, maximal 2000 r) "zur Aktivierung reaktionsträger, tuberkuloider Herde" empfohlen. Von größerer therapeutischer Bedeutung sind Grenzstrahlen.

Bei der medikamentösen Behandlung unterscheidet man die allgemeine von der örtlichen, intrafokalen Applikation. Die Internbehandlung mit Antimon-

präparaten ist seit 1913, als Vianna das Emetin vorschlug, gebräuchlich, insbesondere bei ausgedehnten und multiplen Affektionen. Jedoch zeigen die SbIII-, weniger die SbV-Präparate (Neostibosan, Solustibosan, Glucantim) nicht selten unangenehme Nebenwirkungen (Übelkeit, Schweißausbruch, Schüttelfrost). Besonders gefährdet sind hierfür Säulinge und Kinder. Auch wurden Sb-resistente Fälle beobachtet.

Solitäre Herde von cutaner Leishmaniose werden häufig durch intrafokale Injektion geeigneter Lösungen angegangen. Photinos verwendet 1918 dazu als erster Emetin, jedoch ist der Wert von Antimonpräparaten bei lokaler Anwendung im allgemeinen gering.

Die spezifische Wirkung des Berberinsulfates Orisol, das im Orient häufig verwendet wird (Kochs), ist gering; allerdings lassen sich kleine Herde bei guter Injektionstechnik zur Ausheilung bringen.

Auch über Erfolge mit Atebrin^R (Flarer 1938) wird berichtet. Dabei schwanken die Angaben für die Konzentration zwischen 1 ‰ und einer gesättigten Lösung.

Als Mittel der Wahl bezeichnet Kochs das Dihydrostreptomycin, das einen ausgezeichneten, spezifischen Effekt auf Leishmanien besäße. Es wird lokal, intern oder kombiniert angewendet und soll bei jungen Herden von c. L. schnell gute Ergebnisse zeigen. Kochs hat unter etwa 1000 Fällen von cutaner Leishmaniose so gut wie keine Streptomycin-resistenten Leishmanien gefunden.

Dosierung : Erwachsene und Kinder erhalten 1g Dihydrostreptomycin täglich, bis zum deutlichen Rückgang der Erscheinungen. Insgesamt sind zwischen 2 und 20 g, in der Regel 5 - 7 g erforderlich (Kochs).

Bei chronisch-lupoidem Verlauf sollen außerdem Vitamin D₂, UV-Bestrahlungen und unter Umständen Elektrokoagulation angewendet werden. Auch Kohlensäureschnee wird empfohlen.

Von den Breitspektrum-Antibiotika sind auch die Tetracycline gegen Leishmanien wirksam (Kochs). Bei unserem Patienten (1) kam es zu einer raschen Rückbildung unter Gaben von Tetracyclin (1 - 2 g/ die).

Beschreibung der Patienten

Patient 1 :

40 Jahre alter Kaufmann aus einer Nachbarstadt Frankfurts. Vorgeschichte unbedeutend.

Im August vorigen Jahres verbrachte der Patient seinen Urlaub an der Costa Brava, im November bemerkte er das Auftreten eines eitrigen "Pickels" über dem rechten Handgelenk. Dieser wurde langsam größer, trotz Behandlung mit Salben, insbesondere Hydrocortisonsalben.

Befund (Abb. 1) :

Auf der Streckseite des rechten Handgelenkes findet sich ein rundlicher, walnussgroßer Knoten von livide-bräunlicher Farbe, die am Rand allmählich in die gesunde Haut übergeht. Die Oberfläche ist mit Krusten bedeckt. Die Konsistenz ist am Rand mäßig derb, im Zentrum zeigt sich Fluktuation. Juckreiz und Schmerzen fehlen. Ein Anhalt für systematische Veränderungen besteht nicht.

Patient 2 :

Es handelt sich um einen 51jährigen Pfarrer aus Spanien, der seit etwa einem Jahr am Oberarm eine Hautinfiltration mit Ulceration hat. Nähere Einzelheiten über Anamnese und klinischen Befund konnten nicht in Erfahrung gebracht werden, da der Patient außerhalb der Klinik untersucht worden war.

Patient 3 :

Der 18 Jahre alte Patient ist Student der Medizin und kommt aus Bagdad. Er bemerkte die Hautveränderungen im Gesicht zum ersten Mal vor etwa zwei Jahren. Seitdem ist die Erkrankung langsam, aber stetig, fortgeschritten.

Befund (Abb. 2) :

Auf der rechten Wange besteht ein handtellergroßer, girlandenförmig begrenzter Herd, der im Zentrum narbig abgeheilt ist. In der Peripherie zeigt sich ein wallartig infiltrierter, mäßig derber Rand von rötlich livider Farbe.

Die strahligen Narbenzüge erstrecken sich bis in die Gegend des rechten Mundwinkels.

Beschreibung des Gewebsbildes

Zu Patient 1

Im Hämatoxylin-Eosin-Präparat zeigt die akanthotisch verbreiterte Epidermis eine mäßige Hyperkeratose mit vier bis fünf Schichten breitem Stratum granulosum und streckenweiser Parakeratose. Die Epithelzellen sind geschwollen, die Papillen unregelmäßig geformt.

Um die Gefäße des Stratum subpapillare, des mittleren Coriums und besonders um die Gefäße in der Nähe der Haarfollikel befindet sich ein deutliches, scharf umschriebenes Infiltrat, das auch die Schweißdrüsenendstücke in der tieferen Cutis und die Ausführungsgänge bis zum Papillarkörper hin umscheidet. Daneben findet man auch eine lockere Infiltration der Cutis, die sich im Bereich der Schweißdrüsenendstücke bis in die Subcutis erstreckt.

Das zwischen den geschlossenen, scharf abgegrenzten Infiltraten erhaltene Kollagen ist geschwollen. Die Infiltrate selbst bestehen aus Histiocyten, Lymphocyten und streckenweise reichlich aus Plasmazellen. In umschriebenem Bereich zeigen die Histiocyten große Mengen eosinophilen Plasmas und imitieren so Epitheloidzellen. Besonders in diesen Abschnitten erinnern die Infiltrate an den Aufbau der Piringer'schen Lymphadenitis. Im Plasma dieser Zellen erkennt man sehr reichlich kleine, mit Hämatoxylin schwach angefärbte "Bröckel", die Leishman-Donovan-Körperchen.

An anderer Stelle finden sich im Fettgewebe ausgedehnte Infiltrate gleichen Aufbaus. Hier sind auch Nervenstränge vom Infiltrat eingeschlossen, an denen jedoch keine sicheren pathologischen Veränderungen aufzufinden sind.

Im Infiltrat gelegene Gefäße zeigen eine Schwellung ihrer Endothelien, bei größeren Gefäßen auch der ganzen Wand, doch dringt das Infiltrat nicht in diese ein.

Die lockeren Infiltrationen im Bindegewebe bestehen vornehmlich aus Hi-

stiocytten und Fibroblasten sowie einigen Lymphocyten. Die Infiltration im Papillarkörper setzt sich aus Lymphocyten, kleinen Retikulumzellen und Histiocyten zusammen. Daneben finden sich an verschiedenen Stellen reichlich isolierte Leukocyten.

Erregerbestandteile liegen im Papillarkörper sowohl frei im Bindegewebe als auch intrazellulär. Bei ihnen fällt auf, das meist ein kleiner, mit Kernfarbstoff gefärbter Chromatinbröckel einem größeren zugeordnet ist.

Zugehöriger Gewebsausstrich (Abb. 4):

Der Gewebsausstrich wurde durch Abstreifen des Zentrums des excidierten Gewebstückes auf einen Objektträger gewonnen. Färbung erfolgte nach Papenheim.

Im Ausstrich findet man neben zahlreichen Erythrocyten vornehmlich Makrophagen. Diese enthalten zum Teil in ihrem Plasma ovale Körperchen von etwa 2 - 4 u Länge und 1 - 3 u Breite, die sich leicht basophil anfärben. An einem Pol liegt ein Kern, der rundlich oder ovalgeformt ist, gelegentlich auch gekerbt erscheint. Neben diesem Kern findet sich ein wesentlich kleinerer Körper, der intensiv basophil gefärbt ist. Bei zahlreichen Körperchen hat man im Bereich des größeren Kerns den Eindruck, als handle es sich um drei verschiedene Substanzen, die sich durch ihre Anfärbbarkeit unterscheiden: Der Kern ist insgesamt mäßig blau bis violett gefärbt. In diesem liegt ein größerer, intensiver blau gefärbter Körper und ein sehr kleiner, rundlicher, äußerst intensiv, nahezu schwarz gefärbter Anteil.

Zu Patient 2 (Abb. 5):

Die Epidermis ist atrophisch und zeigt eine deutliche Hyperkeratose, die an den Eingängen der Haarfollikel besonders stark ausgeprägt ist. Das Stratum corneum ist streckenweise parakeratotisch und enthält einzelne Mikroabszesse. An einigen Stellen erstrecken sich einzelne Epithelleisten tief in die Cutis.

Das gesamte Corium ist erfüllt von einem Infiltrat tuberkuloiden Aufbaus. Ein Netz von Epitheloidzellsträngen und Knoten ist umgeben von einem vorwiegend lymphocytären Infiltrat.

Nur in wenigen Abschnitten sind noch Kollagenbündel erhalten. Auch hier sind sie von Infiltratzellen durchsetzt. In den tuberkuloiden Gewebsabschnitten finden sich typische Langhans-Riesenzellen. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß sich in den tuberkuloiden Knötchen meist keine typischen Epitheloidzellen finden, sondern eine Übergangsform zwischen Histiozyten und Epitheloiden mit auffallend großen, oft gekerbten Kernen und einem oder mehreren Kernkörperchen. Der Kern selbst ist durch eine Art von Netz aus intensiv angefärbtem Material in verschiedene Abschnitte unterteilt. An den Knotenpunkten des Netzes findet sich ein mit Hämatoxylin besonders kräftig gefärbtes Material.

Diese Zellen enthalten, besonders in der oberen Cutis, massenhaft Erregerkörper. Man erkennt deutlich, daß die Leishman-Donovan-Körperchen ein leicht eosinophiles Protoplasma besitzen, in dem ein intensiv gefärbter kleiner Körper meist einem etwas weniger stark angefärbten, größeren Körper aufsitzt. Oft sind auch zwei weitere, intensiv gefärbte Körperchen neben dem weniger intensiv gefärbten zu erkennen. Bei einigen Zellkernen hat man den Eindruck, daß auch im Kern selbst "Erreger" liegen. Möglicherweise handelt es sich aber um ein optisches Phänomen, vielleicht sind die Organismen tatsächlich dem Kern angelagert.

Die kleinen Gefäße sind mit Erythrocyten gefüllt und enthalten zum Teil eosinophile Leukocyten. Innerhalb der tuberkuloiden Infiltrate kommt es zur Ausbildung kleiner Abszesse, die mit dem Auftreten einiger eosinophiler und segmentierter Leukocyten unter Kernzerfall verbunden ist. Auch in diesem Gewebstück reicht die Infiltration bis in die Subcutis.

Am Rand des Herdes sieht man, umgeben von Rundzellen, bei stärkerer Vergrößerung reichlich Plasmazellen. Die epithelialen Anhangsgebilde sind erhalten, jedoch erheblich deformiert. Die Talgdrüsenläppchen sind nicht mehr voll entwickelt. Die Wand der Schweißdrüsenausführungsgänge ist verquollen und erscheint mehrschichtig.

In der PAS-Färbung stellen sich die Erregerkörperchen mit dem Kernfarbstoff und nicht mit PAS dar.

Epidermis und Follikel-epithel enthalten reichlich Glykogen. Man erkennt deutlich, daß die Epidermis nicht mehr scharf gegen die Cutis abgegrenzt ist, sondern in diese überzugehen scheint. Nur noch Reste der Basalmembran sind als homogene, mäßig mit der PAS-Färbung angefärbte Schollen dargestellt. Besonders die kleinen Gefäße sind weit und reichlich mit Erythrocyten angefüllt.

In der Giemsa-Färbung sieht man kein metachromatisches Material in der Cutis. Mastzellen sind ausgesprochen spärlich.

Zu Patient 3 :

Die Epidermis ist nicht wesentlich verändert. Am Rand der Läsion finden sich im Stratum subpapillare scharf umschriebene Infiltrate um die Blutgefäße, in Höhe des Papillarkörpers auch lockere Infiltrationen. Die tuberkuloiden Infiltrate setzen sich an manchen Orten fast ausschließlich aus Riesenzellen - vom Langhans'schen und auch vom Fremdkörpertyp - zusammen. Im Gegensatz zu den vorhergehend beschriebenen Präparaten findet man hier in den Bereichen ohne ausgesprochen tuberkuloiden Aufbau reichlich Mastzellen. Den Hauptbestandteil der lockeren Infiltrationen bilden jedoch Retikulumzellen verschiedener Größe.

Leishman-Donovan-Körperchen sind auch hier anzutreffen, jedoch ist ihre Zahl sehr klein.

In den Riesenzellen sieht man Vakuolen und sehr reichlich PAS-positives Material. Die Basalmembran ist erhalten. Auch in den Epitheloidzellen und in den Histiocyten treten zahlreiche PAS-positive Partikel auf, bei denen es sich um Erregerbestandteile handeln könnte. Doch finden sich solche Partikel auch in Fremdkörpergranulomen.

Zusammenfassung der histologischen Befunde

Die histologischen Befunde lassen sich wie folgt zusammenfassen :

Als wesentliche Veränderung sieht man ein perivaskuläres Infiltrat, zunächst in der Cutis in den oberen Schichten und um die Haarfollikel lokalisiert, das in fortgeschrittenen Fällen schließlich auch die gesamte Cutis einnehmen kann. Die Epidermis und die epithelialen Anhangsgebilde sind nicht primär beteiligt; doch führt das Infiltrat zunächst zu einer Akanthose und später zu einer Atrophie der Epidermis und der Haarfollikel. Gleichzeitig entwickelt sich eine ausgesprochen follikuläre Hyperkeratose.

Das Infiltrat erinnert an den Aufbau eines Lymphknotens. Zwischen Retikulumzellen verschiedener Größe sind Lymphocyten, vereinzelt auch

Plasmazellen und Eosinophile eingestreut. Später bilden sich regelrechte Inseln von Histiozyten, die mehr und mehr durch ein stärker eosinophiles, schaumiges Plasma ausgezeichnet sind. Sie enthalten reichlich Leishman-Donovan-Körperchen.

Im weiteren Verlauf nimmt das Infiltrat tuberkuloide Struktur an, doch die Epitheloidzellen sind durch Spalten getrennt und erscheinen daher weniger gleichförmig als in einem tuberkulösen Granulom. Es entstehen Riesenzellen vom Fremdkörper- und vom Langhans-Typ. Insgesamt erinnert der Bau der Infiltrate sehr stark an die Piringer'sche Lymphadenitis, worauf Lennert bereits hingewiesen hat.

Bemerkenswert ist ferner die Ähnlichkeit mit dem histologischen Bild des chronischen Lupus erythematodes, der mit einem entsprechenden Infiltrat beginnt, aber ohne daß die Entwicklung stets bis zu einer tuberkuloiden Bauart fortgeführt würde. Auch die Aufhebung der Trennung von Epidermis und Cutis entspricht dem Befund bei Lupus erythematodes, die allerdings erst in die Augen fällt, wenn das Infiltrat die Cutis völlig erfüllt. Die PAS-positive Basalmembran wird dabei aufgelöst.

Bemerkenswert ist auch die Ähnlichkeit mit den feingeweblichen ersten Stadien eines Arzneimittel-exanthems sowie der "lymphocytic infiltration" Jessner und Kanof.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wird über das Vorkommen von cutaner Leishmaniose in Deutschland an Hand von drei Fällen berichtet. Ein Patient ist ein Deutscher, der sich während seines Urlaubes in Spanien infizierte, zwei Patienten sind Einwohner von Endemiegebieten. Von größtem aktuellen Interesse ist die Möglichkeit, daß die Erkrankung auch bei Mitteleuropäern auftritt, wenn sie eines der verschiedenen Endemiegebiete besucht haben.

Die Vielzahl der klinischen Erscheinungen und die Ähnlichkeit der cutanen Leishmaniose mit Erkrankungen, die in Mitteleuropa häufig vorkommen, können die Diagnose in manchen Fällen erheblich erschweren.

Erregernachweis im Ausstrich, im histologischen Präparat und in der Kultur sowie eine Intracutanreaktion werden Zweifelsfälle aufklären.

Zur Behandlung der Erkrankung dienen Grenzstrahlen, Streptomycin und Tetracycline.

- Adler, S. ref. Katzenellenbogen, J.: Cutaneous Leishmaniasis in Simons : Handbook fo Tropical Dermatology I, Elsevier Publ. Co. Amsterdam, 1952
- Adler, S. und Ber, M. ref. Katzenellenbogen, J.: Cutaneous Leishmaniasis.
- Berberian, D. Cutaneous Leishmaniasis (Oriental Sore) I, Arch. of Derm. and Syph. 49, (1944) 433
- Berberian, D. Cutaneous Leishmaniasis (Oriental Sore) II, Arch. of Der. and Syph. 50, (1944) 231
- Berberian, D. Cutaneous Leishmaniasis (Oriental Sore) III, Arch. of Derm. and Syph. 50, (1944) 234
- Berberian, D. Vaccination and Immunity Against Oriental Sore, Tr. Roy. Soc, Trop. Med. and Hyg. 33 (1939) 87
- Berberian, D. ref. Kochs, A.G. : Hautleishmaniose, in Gottron-Schönfelder : Dermatologie und Venerologie V₁, Georg Thieme, Stuttgart 1963
- Berlin, C. Leishmaniasis Recidiva Cutis; Leishmanid, Arch. of Derm. and Syph. 41, (1940) 874
- Cottine ref. Kochs, A.G. : Hautleishmaniose
- Coussa, M. : ref. Katzenellenbogen, J. : Cut. Leishm.
- Dostrowsky, A. und Sagher, F. Diagnostic Significance of the Culture Method in Cutaneous Leishmaniasis (Oriental Sore) Arch. of Derm. and Syph. 54, (1946) 543
- Fidler, H.K. Dermal Leishmaniasis. Report of a Case with Exceptionally Prolonged Incubation Period. Arch. of Derm. and Syph. 66, (1952) 746
- Gans, O. und Steigleder, G.K. Histologie der Hautkrankheiten II, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin 1957
- Hawking ref. Katzenellenbogen, J.: Cut. Leishman.
- Herxheimer, K. und Bornemann, W. Über die Orientbeule. Verh. Int. Kongr. Derm. 1904 Band II, Teil 1. 521

- H i g o u m e n a k i s , G.K. Beitrag zur Studie der Beziehungen zwischen Haut- und Eingeweide-Leishmaniose (Orientbeule und Kala-Azar). Arch. f. Dermat. 178, (1938) 133
- K a t z e n e l l e n b o g e n , J.: Cutaneous Leishmaniasis in : Simons, Handbook of Tropical Dermatology I, Elsevier Publ. Co. Amsterdam 1952
- K a t z e n e l l e n b o g e n , J.: Vaccination Against Oriental Sore. Report of Results of 555 Inoculations. Arch. of Derm. and Syph. 50, (1944) 239
- K o c h s , A.G. Über Leishmanide. Hautarzt 6, (1955) 259
- K o c h s , A.G. Über lupoide Leishmaniose und verwandte Entwicklungen der Hautleishmaniose. Arch. f. Dermat. 199, (1955) 540
- K o c h s , A.G. Hautleishmaniose in Gottron-Schönfelder : Dermatologie und Venerologie V₁, Georg Thieme, Stuttgart 1963
- K o c h s , A.G. und K o c h s , E. Hautleishmaniose als Sekundärinfektion. Dermat. Wschr. 130, (1954) 903
- L e n n e r t , K. Lymphknoten, Cytologie und Lymphadenitis in : Lubarsch, O. und Henke, F. : Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie I₃, Teil A, Springer-Verlag Berlin 1961
- M a r c h i o n i n i , A. Zur Klimatophysiologie und -pathologie der Haut V, Die Orientbeule (Hautleishmaniose) in Anatolien. Arch. f. Dermat. 185, (1943) 1
- M a y e r , M. und N a u c k , E.G. Leishmaniose der Haut und Schleimhäute in Jadasohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten XII₁, Springer-Verlag, Berlin 1932
- M o n a c e l l i ref. Kochs, A.G. Hautleishmaniose
- M ü h l e n s , R. Zur Vert. Krankh. u. Hyg. d. warmen Länder, 4. Auflage Leipzig
- N a u c k , E.G. Lehrbuch der Tropenkrankheiten, 2. Auflage. Georg Thieme, Stuttgart 1962

- N o g u c h i , H. Comparative Studies of Herpetomonads and Leishmanias, II. Differentiation of the Organisms by Serological Reactions and Fermentation Tests. J. Exper. Med. 44, (1926) 327
- P a t t o n ref. Kochs, A.G. : Hautleishmaniose
- R o m e i s , B. Mikroskopische Technik. 15. Auflage R. Oldenburg - Verlag, München 1948
- S a g h e r , F. Leishmania Vaccine Test in Leishmaniasis of the Skin (Oriental Sore); Quantitative Experiments. Arch. of Derm. and Syph. 55, (1947) 658
- S e n e k j i , H.A. und B e a t t i e , C.P., Artificial Infection and Immunization of Man with Cultures of Leishmania Tropica. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. und Hyg. 34, (1941) 415
- S e r g e n t , E., S e r g e n t , E.Z., P a r r o t , L., D o n a t i e n , A. und B e g u e t , M. ref. Katzenellenbogen, J.: Cutaneous Leishmaniasis
- S i n t o n , J. ref. Wenyon, C.M. The Transmission of Leishmania Infections, A. Review
- S o k o l o w a , A.H. ref. Katzenellenbogen, J.: Cutaneous Leishmaniasis.
- S y m m e r s , W.St.C. Leishmaniasis Acquired by Contagion. A Case of Marital Infection in Britain. Lancet 1960 I, 127
- W e n y o n , C.M. The Transmission of Leishmania Infections; A Review. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg. 25, (1931/32) 319
- W r i g h t , J.H. Protozoa in a Case of Tropical Ulcer (Delhi-Sore) J. Med. Res. Vol. X No. 3 p. 472
- Z u r i t a , A. ref. Nauck, E.G.: Zentralblatt für Hautkr. 86, 203



Abb. 1

Patient 1



Abb. 2

Patient 3



Abb. 3

Narbe nach
cutaner Leishmaniose



Abb. 4

Gewebsausstrich
Patient 1
Vergr. ca. 1000 x
Färbung nach
Pappenheim

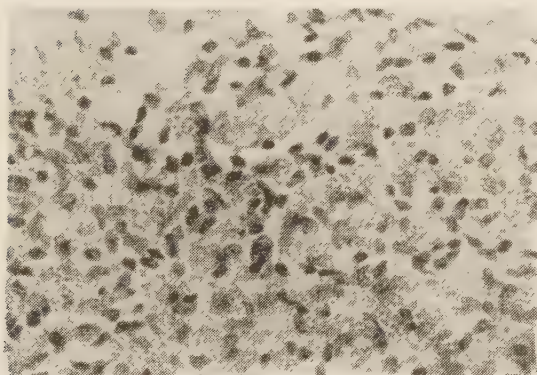


Abb. 5

Histol. Präparat
Patient 2
Vergr. ca. 500 x
Hämatoxylin -
Eosin

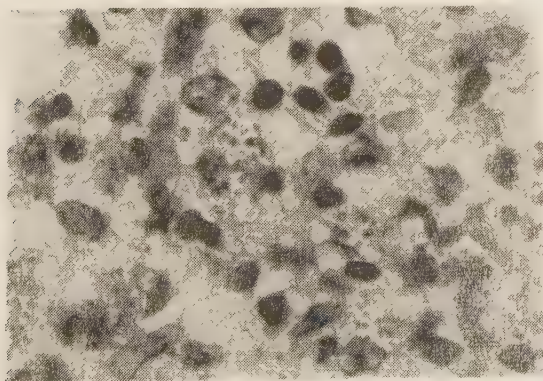


Abb. 6

Histol. Präparat
Patient 2
Vergr. ca. 1000 x
Hämatoxylin -
Eosin

Ich danke Herrn Prof. Rotter für die freundliche Erlaubnis, Material aus seinem Institut zu verwenden, und Herrn Prof. Herrmann für die zahlreichen Anregungen. Herrn Prof. Steigleder gilt mein besonderer Dank für die wohlwollende Unterstützung und die bereitwillige Hilfe bei dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 22. Oktober 1939 wurde ich als Sohn des Heinrich Schulz und seiner Ehefrau Hilde, geb. Mehler in Königsberg/Pr. geboren. Bis zum August 1955 besuchte ich die Schule in Berlin-Spandau und legte im Februar 1958 die Reifeprüfung am Neusprachlichen Gymnasium der Stadt Porz a. Rh. ab. Ich studierte Zahnheilkunde an der Universität Köln, vom Wintersemester 1958/59 ab in Frankfurt/M. Hier bestand ich im Sommer 1960 die zahnärztliche Vorprüfung und im Sommer 1963 das zahnärztliche Staatsexamen. Zur Zeit bin ich in einer Praxis in Frankfurt als Assistent tätig.

Meine akademischen Lehrer waren :

Prof. Dr. Artelt	Prof. Dr. Lapp
Prof. Dr. Czerny	Prof. Dr. Martin
Prof. Dr. Frey	Prof. Dr. Ortmann
Prof. Dr. Graff	Prof. Dr. von Reckow
Prof. Dr. Hauser	Oberarzt Dr. Ristow
Prof. Dr. Heinz	Prof. Dr. Rotter
Prof. Dr. Herrmann	Prof. Dr. Sandritter
Prof. Dr. Kleinschmidt	Prof. Dr. Starck
Oberarzt Dr. Koller	Prof. Dr. Steigleder
Prof. Dr. Kuck	Oberarzt Dr. Weber
Prof. Dr. Landes	Prof. Dr. Wezler

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Cutane Leishmaniose in Deutschland

in der Universitäts-Hautklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Prof. Dr. G. K. Steigleder ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 9.11.1963

Jochen Schulz

